Aus der Universitäts-Frauenklink W ü r z b u r g
Direktor : Professor Dr. med. K. B u r g e r

"Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren am Ende der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett."

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ruppert S t r u l l e r
aus Weissenburg

W ü r z b u r g 1956

Aus der Universitäts-Frauenklink W ü r z b u r g
Direktor : Professor Dr. med. K. B u r g e r

"Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren am Ende der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett."

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ruppert S t r u l l e r
aus Weissenburg

W ü r z b u r g 1956

Tag der mündl. Prüfung:
8. Mai 1956

Referent: Professor Dr. med. K. B u r g e r

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Die Gerinnungsfaktoren	2
	a) Geschichtliches	2
	b) Der Gerinnungsmechanismus	3
	c) Chem. und pharmakologische Eigenschaften der Blutgerinnungsfaktoren	3
III.	Allgemeine Methodik	5
IV.	Spezielle Methodik	6
	1) Rekalzifizierungszeit	6
	2) Thromboplastinzeit	8
	3) Faktor V	10
	4) Faktor VII	13
	5) Prothrombin	16
	6) Faktor VIII	20
	7) Faktor IX	24
	8) Fibrinogen	26
	9) Antithrombin	29
V.	Diskussion der Untersuchungsergebnisse	30
VI.	Zusammenfassung	34

Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren am Ende der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett.

I. Einleitung

Schwangerschaftsveränderungen im weiblichen Organismus sind derart vielgestaltig, daß es wohl kein Organsystem gibt, das nicht von ihnen betroffen ist. So ist bekannt, daß auch das Blut diesen Veränderungen unterworfen ist. Die vermehrte Häufigkeit der Thrombosen und Thromboembolien im Wochenbett einerseits, Störungen der Blutgerinnung in der Nachgeburtsperiode andererseits ließen die Frage auftauchen, in wieweit sich auch der Gerinnungsmechanismus des Blutes während der Schwangerschaft ändert.

Die Untersuchung der Blutgerinnung bei Schwangeren wurde schon lange vor Bekanntwerden der erst in den letzten Jahren entdeckten neueren Blutgerinnungsfaktoren von zahlreichen Autoren durchgeführt.

Nach Bellwinkel (6) ist die Blutungszeit während der Gravidität normal. Bei der Bestimmung der Gerinnungszeit finden sich in der Literatur widersprechende Angaben. Bellwinkel (6), Denecke (14), Eufinger (18), Kaboth (33), Matthes (51), Prevorski (56), Damblée (13) u.a. fanden eine Verkürzung, Franke und Horwitz (20), Kreiss und Saellstett (39) u.a. stellten eine Verlängerung fest. Hartmann (27), Bienenfeld (8), Howard - Falls (29), Blondet (71) u.a. lehnen einen Einfluß der Schwangerschaft auf die Gerinnungszeit ab. Gleiche Unstimmigkeit herrscht bei den Ergebnissen der Thrombozytenzählung. Nach Kopaleischwilli (38), Benhamou und Nouchi (7), Garossi (23), Rivasi (59) sind die Thrombozytenwerte in der Schwangerschaft erhöht, nach Franke - Horwitz (20), Franz (21), Rebaudi (60) jedoch erniedrigt. Rune (61), Kruckenberg (40), Eufinger und Knobloch (18), Schulte (6), Radvany (6) fanden normale Werte. Damblée (13) stellte ein Absinken des Blutcalciumspiegels während der Schwangerschaft fest und während des Wochenbettes zeigte sich eine rasche Normalisierung.

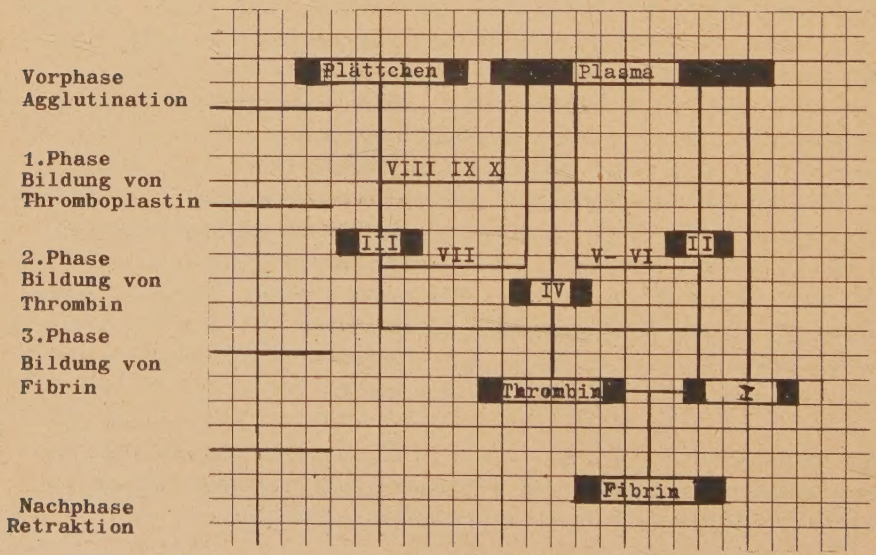
II. Die Gerinnungsfaktoren.

a) Geschichtliches.

1905 stellte Morawitz (53) seine klassische Blutgerinnungslehre auf. Das Gerinnungsschema umfaßte damals 4 Faktoren: Fibrinogen (Faktor I), Prothrombin (Faktor II), Thromboplastin (Faktor III) und Calcium (Faktor IV).

Im Jahre 1934 setzte die moderne Epoche der Gerinnungsforschung ein. Jedoch erst 1947 fügte Owren (55) den Faktor V oder Proaccelerin in das Gerinnungsschema ein. Proaccelerin ist in aktiver Form als Accelerin (Faktor VI) zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin notwendig. Koller (35) bezeichnete einen erst in den letzten Jahren von verschiedenen Forschern entdeckten Accelator der Prothrombinumwandlung als Faktor VII (Proconvertin). Bei Untersuchungen über die Haemophilie fand man schließlich den Faktor VIII (Antihaemophiles Globulin) und IX (Christmas-Faktor). In neuester Zeit wurde von Koller (35) noch der Faktor X entdeckt.

Abb.1 Vereinfachtes Gerinnungsschema nach Marbet - Winterstein
(Die römischen Ziffern bedeuten die einzelnen Gerinnungsfaktoren)



b) der Gerinnungsmechanismus.

An Hand des abgebildeten Schemas (Abb.1) sollen die einzelnen Phasen der Gerinnung kurz besprochen werden:

In der V o r p h a s e kommt es zur Vasokonstriktion und Haemostase. Die Thrombozyten zerfallen durch Kontakt an rauhen Oberflächen und agglutinieren. Es werden verschiedene Plättchenfaktoren freigesetzt, unter anderem Plättchenfaktor 3.

Die e r s t e P h a s e dient vor allem der Bildung der Plasmathrombokinase. Diese findet statt durch Reaktion von Plättchenfaktor 3 mit den Faktoren VIII, IX und X.

In der z w e i t e n P h a s e bildet sich Thrombin aus Prothrombin unter Einwirkung von Thromboplastin und Calcium. Faktor V und VII wirken dabei als Acceleratoren.

In der d r i t t e n P h a s e entsteht aus Fibrinogen das Fibrin. Thrombin wirkt bei diesem Prozeß als Ferment.

Die N a c h p h a s e dient der Retraktion des Gerinnsels, wobei Serum ausgepreßt wird. In einer weiteren Stufe wird das Fibrin durch Fibrinolyse wieder aufgelöst.

c) Chemische und pharmakologische Eigenschaften der Blutgerinnungsfaktoren.

F i b r i n o g e n (F I): ist ein sehr labiles Globulin, das als erstes ausgefällt werden kann. Es wird durch Thrombin in einem fermentativen Prozess in Fibrin umgewandelt. Nach L y o ns (41) verläuft dieser in einer oxydativen Polymerisation. Nach M o r r i s o n (52) ist es eine molekulare Umgruppierung in ein dreidimensionales Polymerisationsprodukt. L o r a n d (42) nimmt an, daß sich durch Abspaltung eines sog. Fibrinopeptids Fibrin bildet.

P r o t h r o m b i n (F II): ist nach S e e g e r s (72) ein wasserlösliches, S-haltiges Glucoprotein, verhältnismäßig stabil und läßt sich an verschiedene Adsorptionsmittel, wie Bariumsulfat, Aluminiumhydroxyd, binden. Wie oben erwähnt, sind neben Thromboplastin und Ca-Ionen für die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin noch die Faktoren V und VII erforderlich.

T h r o m b i n ist ein Albumin, das beim Erhitzen auf 40 - 60°C rasch zerstört wird. Nach D e u t s c h (16) wirkt es als proteolytisches Ferment.

T h r o m b o p l a s t i n (F III): Man unterscheidet neuerdings Gewebs- und Plasmathromboplastin. Bei dem Gewebsthromboplastin handelt es sich um ein Phospholipoid, das nach Zerstörung der sie enthaltenden Zellen und Gewebe sofort gerinnungsaktiv ist. Plasmathromboplastin bildet sich erst aus dem Zusammenwirken von Thrombozytenfaktor 3, Faktor VIII, IX und X. Über den chemischen Aufbau dieses Stoffes ist bis jetzt nichts bekannt.

C a l c i u m (F IV): Es kann als gesichert gelten, daß für den normalen Ablauf des Gerinnungsvorganges die Anwesenheit von Calcium erforderlich ist, ob in ionisierter oder in komplexgebundener Form steht noch zur Diskussion (66). Außerdem ist die Frage umstritten, ob die Wirkung des Calciums eine katalytische ist, oder ob das Calcium in das Thrombinmolekül eingebaut wird.

P r o a c c e l e r i n (F V): ist ein leicht wasserlösliches, labiles Pseudoglobulin, das sich leicht an die genannten Adsorptionsmittel bindet.

A c c e l e r i n (F VI): entsteht aus seiner Vorstufe, dem Proaccelerin unter dem Einfluß von Thrombin. Es ist wesentlich an der schnellen Umwandlung von Prothrombin in Thrombin beteiligt.

C o n v e r t i n (F VII): beschleunigt die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Es hat in seinen chemisch-physikalischen Eigenschaften eine auffallende Ähnlichkeit mit Prothrombin, ist aber im Gegensatz dazu im Serum noch vorhanden. Es kann seine Wirkung nur in Gegenwart von Accelerin entfalten.

A n t i h ä m o p h i l e s G l o b u l i n (F VIII): ist ein sehr labiler Plasma-Eiweißkörper, dessen Fehlen die als Hämophilie A bezeichnete hämorrhagische Diathese charakterisiert. Bei der Gerinnung verschwindet das antihämophile Globulin vollständig, wird also im Serum nicht mehr gefunden.

C h r i s t m a s - F a k t o r (F IX): ist viel stabiler als Faktor VIII. Man findet ihn in Serum und auch im gelagerten Plasma. Sein Fehlen charakterisiert die Hämophilie B (Christmas disease 31).

F a k t o r X (nach K o l l e r): Über seine chemischen Eigenschaften kann derzeit noch nichts gesagt werden. Zusammen

mit dem Thrombocytenfaktor 3 sind die letzten Faktoren wichtig zur Bildung zur Plasma-Thrombokinase.

III. Allgemeine Methodik:

Es war meine Aufgabe, die Blutgerinnungsfaktoren vor, während und nach der Geburt zu bestimmen. Ich hatte die Möglichkeit, meine Untersuchungen an 33 Frauen durchzuführen, die in der Universitätsfrauenklinik Würzburg zur Aufnahme kamen. Es wurden nur gesunde Schwangere ausgewählt, insbesondere keine Patienten mit Blutkrankheiten, Leberleiden, sowie keine Schwangerschaftstoxikosen. Wichtig erschien außerdem, daß es sich nur um Spontangeburten handelte, also keine operativen Eingriffe vorgenommen wurden und daß die geborenen Kinder gesund und lebensfrisch waren.

Die Blutentnahme erfolgte jeweils im 10.Schwangerschaftsmonat, während der Geburt bei 3 Qf. Muttermund, sowie 3 und 6 Tage post partum. Um Fehlerquellen auszuschließen,(richtiges Mischungsverhältnis, gleiche Zeit u.s.w.) nahm ich selbst die erforderlichen Blutabnahmen vor. Das Mischungsverhältnis war genau 9 Teile Blut zu einem Teil Na-Citrat (1/10 normal), wobei die Gebrauchsanweisung zum Gerinnungsbesteck nach M a r b e t - W i n t e r s t e i n bei der Blutabnahme beachtet wurde, da auch nach R u n g e (61) deren einwandfreie Durchführung von entscheidender Bedeutung für die Resultate ist.

Das Blut wurde 15 Min. bei 3 000 Touren zentrifugiert und anschließend das Plasma von den festen Bestandteilen abgesaugt. Um die Änderung der Gerinnungsbereitschaft des Plasmas während des Stehens möglichst auszuschalten, erfolgten die Untersuchungen im Laufe von 6 Stunden nach der Blutabnahme. Die Bestimmungen wurden im Thermostaten bei 37^{o} durchgeführt. Die Gerinnungszeit des jeweiligen Gemisches wurde durch Hindurchziehen einer sauberen ausgeglühten Platinöse geprüft. Die Reagentien und Glasgeräte wurden jeweils vorgewärmt.

IV. Spezielle Methodik.

1) Rekalzifizierungszeit (R.Z.):

Citratplasma kann durch Hinzufügen von Calciumionen zur Gerinnung gebracht werden. Die auf diese Weise ermittelte sogenannte R.Z. wird von denselben gerinnungsfördernden und -hemmenden Faktoren beeinflußt wie die Spontangerinnungszeit des Vollblutes. Sie sagt daher etwas über den allgemeinen Gerinnungsstatus des Blutes aus. Die Methode wurde 1914 von Howell (28) beschrieben und hat in der Zwischenzeit zahlreiche Abänderungen erfahren.

Da bei der Bestimmung der R.Z. ein Zusatz von Gewebsthrombokinase nicht erfolgt, ist sie in hohem Maße von dem Gehalt, bzw. der Aktivität der Plasmathrombokinase abhängig. Wir finden demzufolge stark verlängerte R.Z. bei Faktor VIII und - IX Mangel z.B. bei Hämophilie A und B, während Thrombopathien und -penien häufig normale R.Z. zeigen.

Bei der Durchführung der R.Z.-Bestimmung ist auf gleichmäßiges Zentrifugieren und kürzesten Kontakt des Blutes mit Glas zu achten; ein Nichtbeachten dieser beiden Punkte verursacht eine große Variabilität der Werte.

Die R.Z. wurde nach der von Howell angegebenen Methode bestimmt: 0,2 ccm Citratplasma wurden mit 0,2 ccm m/40 $CaCl_2$-Lösung versetzt, wobei darauf geachtet wurde, das gesamte $CaCl_2$ sofort mit dem Plasma zu vermischen.

Es wurden jeweils mehrere Kontrollbestimmungen durchgeführt, um möglichst genaue Werte zu erhalten.

Eigene Ergebnisse:

An Hand zweier Kurven sollen die erhaltenen Werte der R.Z. erläutert werden.

Der ermittelte Normalwert der R.Z. betrug bei der Untersuchung am Plasma nichtschwangerer Versuchspersonen 90 - 100 Sekunden.

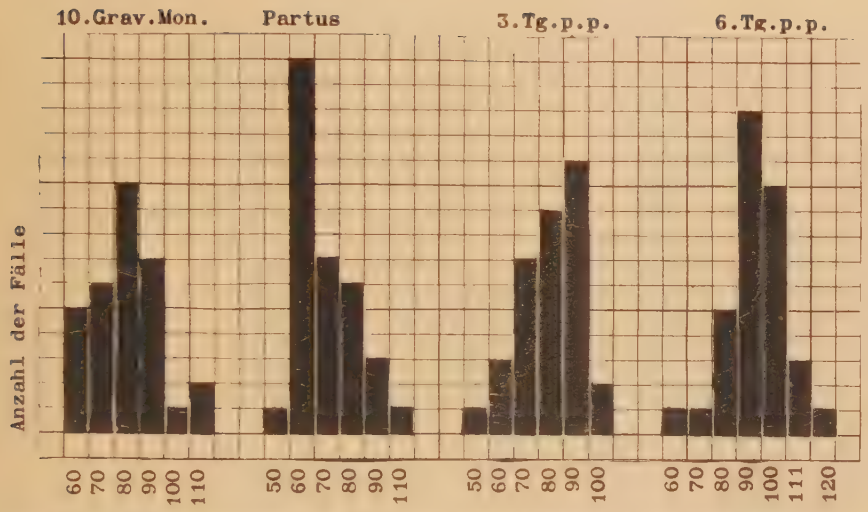
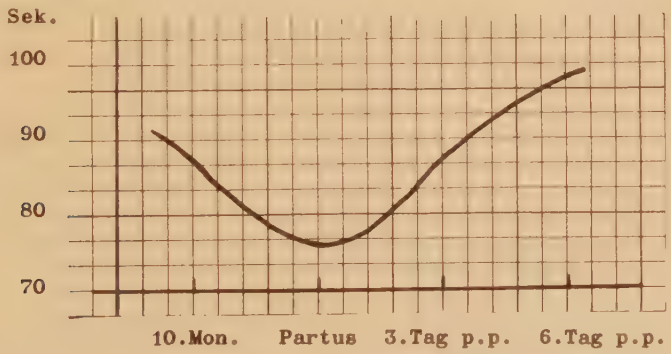


Abb.1 zeigt die gefundenen R.Z. aufgeschlüsselt nach Zahl der Fälle im 10. Schwangerschaftsmonat, während der Geburt, am 3. und am 6. Wochenbettstag.



In Abb.2 wird der Verlauf der R.Z. während des angegebenen Zeitraumes kurvenmäßig erfaßt.

Im 10. Schwangerschaftsmonat liegt demnach die R.Z. im Bereich der unteren Grenze der Norm, während der Geburt sinkt sie etwas ab, um sich im Wochenbett rasch wieder zu normalisieren.

2) T h r o m b o p l a s t i n z e i t .

1935 beschrieb Q u i c k (58) seine Einstufenmethode für seine Prothrombinbestimmung. Er fügte dem Plasma neben $CaCl_2$-Lösung noch Thromboplastin zu. Nach den neueren Ergebnissen ist aber diese Methode nicht spezifisch für Prothrombin, da die beobachtete Gerinnungszeit nach eingangs Erwähntem sowohl vom Faktor V,VII und Prothrombin abhängt. M a r b e t und W i n t e r s t e i n (46) schlugen deswegen vor, bei der Q u i c k - Methode nicht mehr von der Prothrombinzeitbestimmung, sondern von der Thromboplastinzeit zu sprechen, - nach dem zugefügten Reagenz benannt. Bei dieser Bestimmung werden nur zwei Gerinnungsfaktoren konstant gehalten: Thrombokinase und Calcium (58), jedoch können die übrigen Faktoren-Prothrombin, Faktor V, VII und das Fibrinogen - das Resultat dieser Methode beeinflussen.

Die Thromboplastinzeit hat sich in der Klinik gut bewährt bei der Kontrolle der Thrombosetherapie mit Cumarinpräparaten, da letztere, vor allem Faktor VII, aber auch Faktor V und Prothrombin vermindern. Sie stellt in diesem Falle jedoch eher ein Maß für den Faktor VII - Mangel, als für den Prothrombinmangel dar(46).

Durchführung der Bestimmung :

Die Thromboplastinzeit wurde in der von Q u i c k angegebenen Methode bestimmt.

Reagenzien:

Thromboplastinlösung "Roche"
m/40 $CaCl_2$ - Lösung.

Zu 0,1 ccm Citratplasma wurde 0,1 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm $CaCl_2$-Lösung gegeben, wobei das Citratplasma zur Hälfte mit Veronal-Acetat-Puffer verdünnt wurde.

Eigene Ergebnisse:

Der Normalwert der Thromboplastinzeit von Nichtschwangeren betrug 15 Sek.= 100% Quickwert.

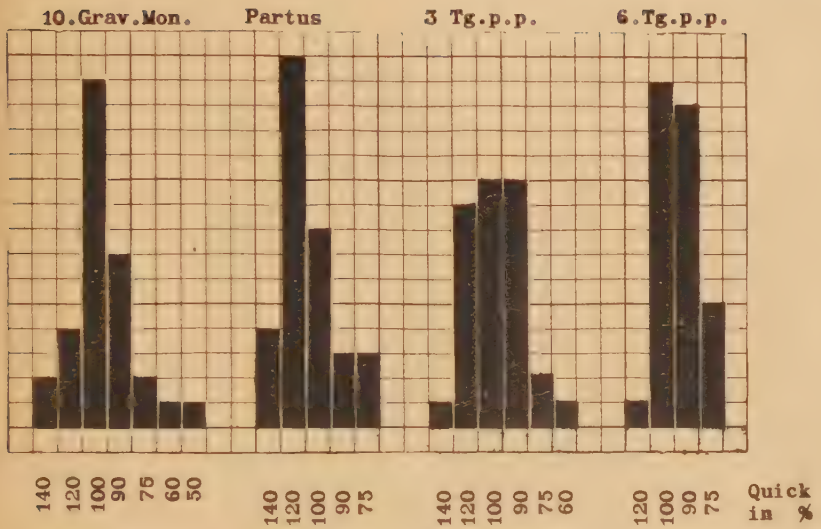


Abb.4 zeigt die Thromboplastinzeit, angegeben in Quickwerten

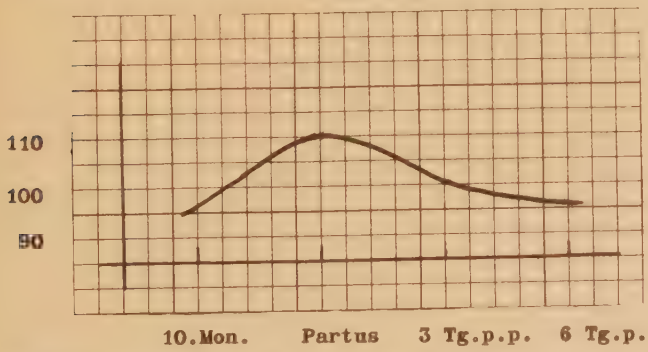


Abb.5 veranschaulicht an Hand der Mittelwerte den Verlauf der Thromboplastinzeit während des angegebenen Zeitraumes.

Demnach ist der Quickwert vor der Geburt leicht erhöht. Er steigt während der Geburt noch etwas an und normalisiert sich bereits am dritten Tag nach der Geburt.

3. F a k t o r V (Accelerin).

Schon 1908 hat N o l f (54) einen Faktor im Plasma postuliert der neben Prothrombin für die Blutgerinnung nötig ist. Er ist verantwortlich dafür, daß im gelagerten Plasma die Thromboplastinzeit sich stark verlängert. (73). Da er für eine quantitative Umwandlung von Prothrombin in Thrombin nötig ist, wurde schon bald nach seiner Entdeckung versucht, seine Aktivität zu bestimmen, umsomehr, als er sich bei bestimmten Leberaffektionen (65) vermindert und es eine genuine Faktor V-Mangelkrankheit (Parahämophilie) gibt.

Nach M a r k g r a f und H i n r i c h s (49) ist der Faktor V-Gehalt am dritten postoperativen Tag am meisten gesenkt. S c h u l t z e und S c h w i e c k (62) finden eine Erhöhung der Accelerin-Aktivität bei Schwangeren, ansonsten fehlen Literaturangaben.

Durchführung der Faktor V-Aktivitätsbestimmung:

Es wurde nach der Einphasenmethode von M a r b e t und W i n t e r s t e i n (45) gearbeitet.

Reagentien:

Veronal-Acetat-Puffer pH 7,2 nach S c h u l t z e,
m/10-Natriumcitratlösung
m/40-$CaCl_2$-Lösung,
Thromboplastinlösung "Roche",
Reagens Ro-1-8489/1 als 8%ige Lösung:

Es wurde durch Alterung von menschlichem Oxalatplasma gewonnen und enthält noch die gesamte Faktor-V-Aktivität und etwa 70% der ursprünglich vorhandenen Prothrombinmenge.

Aufstellung einer Standardkurve : (Abb.6)

100%-Wert: 0.1 ccm normales Citratmischplasma von Nichtschwangeren wurde in ein Reagensspitzglas pipettiert, das sich im Thermostaten von 37°C befand. Demnach wurde 0.1 ccm Reagens, anschließend je 0.1 ccm Thromboplastin und 0.1 ccm $CaCl_2$-Lösung zugegeben. Die Zeit vom Zusatz des $CaCl_2$ bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens wurde gestoppt.

50% Wert: Das eben benützte Plasma wurde zu gleichen Teilen mit Puffer versetzt. Dann wurde wie oben beschrieben verfahren. Diese Verdünnungen wurden entsprechend fortgesetzt, sodaß folgende Normalkurve entstand:

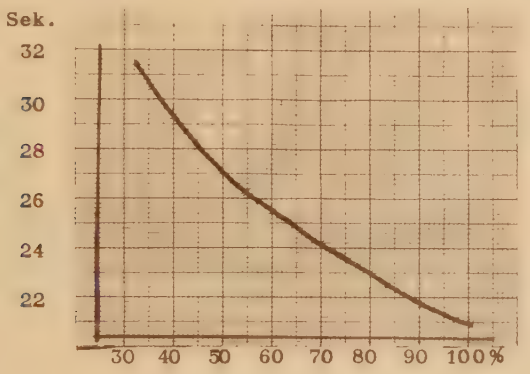


Abb.6: Faktor-V-Standardkurve. Auf der Abszisse sind die Aktivitätsprozente, auf der Ordinate die abgelesenen Zeiten.

Auf Grund obiger Standardkurve konnte die Faktor V - Aktivität der Patientenplasmen ermittelt werden. Da nach den vorhandenen Literaturangaben ein erhöhter Acceleratorgehalt erwartet wurde, mußte das Plasma von vorneherein zur Hälfte mit Veronalpuffer verdünnt werden: denn nach S c h u l t z e und S c h w i e c k (74) werden die auf dem Einphasenprinzip beruhenden Bestimmungen unzuverlässig, wenn die Accelatoren extrem vermehrt sind.

Die auf oben beschriebene Weise erhaltenen Konzentrationen wurden, entsprechend der Verdünnung, mit 2 multipliziert.

Eigene Ergebnisse:

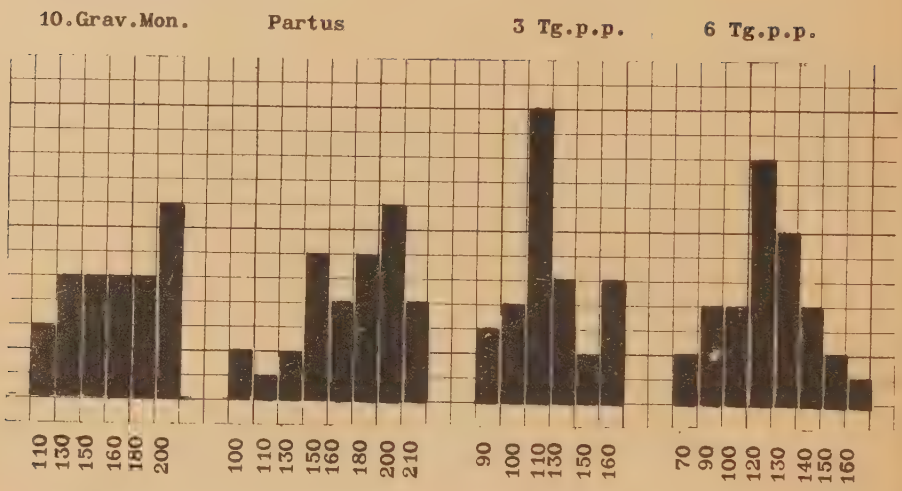


Abb.7 zeigt die Schwankungen der Faktor V-Aktivität

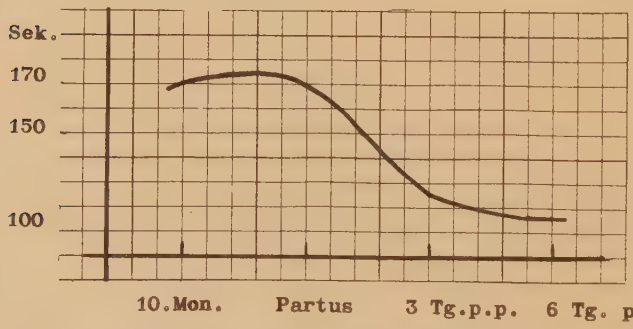


Abb.8 ergibt die Mittelwerte der Faktor V-Aktivität

Im zehnten Monat liegen, wie die Abbildung ergibt, die Konzentrationen deutlich höher, im Einzelfall bis 200 %, jedoch ist in einem Teil der Fälle die Konzentration nur mäßig erhöht. Während der Geburt tritt keine wesentliche Änderung ein. Bereits am dritten Tag p.p. setzt eine starke Normalisierung ein, sodaß am 6. Tag durchschnittlich normale Werte vorliegen.

4. Faktor VII (Convertin).

Bereits im Jahre 1912 machten Bordet und Delange (11) die Beobachtung, daß ein Faktor bei der Gerinnung nicht verbraucht wird und somit das Serum die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin beschleunigt. Bemerkenswerterweise ist dieser Faktor im Serum sogar höher als im Plasma vorhanden. Stefannini (75), Koller (36) gab ihm die Bezeichnung Faktor VII.

Als Präfaktor wird Proconvertin durch Thrombin in Gegenwart von Calcium aktiviert: es aktiviert seinerseits das Thromboplastin (Marbet (76))und beschleunigt gleichzeitig die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin.

Faktor VII wird im Körper schnell auf- und abgebaut, sodaß er als erster bei der Medikation der Cumarine verringert wird. Er ist nie ganz stabil, es bestehen Unterschiede vor und nach dem Essen (Astrup (5)) und er wird durch die Witterung beeinflußt.

Koller (36) erklärt die Neigung gravider Frauen, Thromben zu bilden, dadurch, daß die Faktor VII-Konzentration im Blut vermehrt vorhanden ist: die Thromboplastinzeit ist in diesen Fällen trotzdem nicht stark verkürzt. De Nicola (15) findet in seinen Untersuchungen am Ende der Schwangerschaft ebenfalls einen erhöhten Faktor VII - Spiegel, was Schultze und Schwieck (62) bestätigen.

Durchführung der Faktor VII - Bestimmung (44):

Zur Verwendung kam die Einphasenmethode nach Marbet - Winterstein (44).

Reagentien: Veronal-Acetat-Puffer pH 7.2 nach Schultze.
m/10 Na-citratlösung
m/40 $CaCl_2$-Lösung
Thromboplastinlösung "Roche".
Reagens Ro-8497/1 als 3%ige Lösung.

Es ist ein nach besonderem Verfahren hergestelltes Faktor VII-armes Rinderplasma, das 40 % Prothrombin enthält.

Aufstellung der Standardkurve (Abb.9):
Die Ausführungen waren denen der Faktor V-Bestimmung gleich.

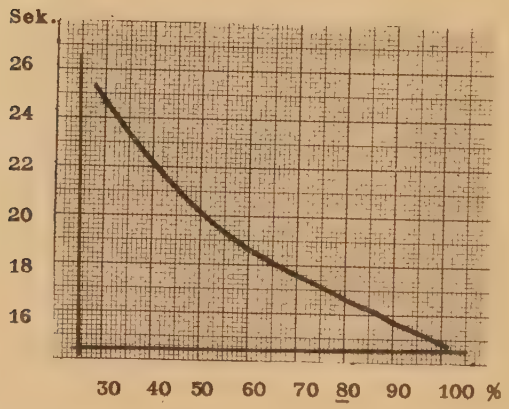


Abb.9 Standardkurve für die Faktor VII-Aktivität.
Auf der Abszisse sind die Prozente, auf der Ordinate die enthaltenen Zeiten eingetragen.

Da eine noch höhere Konzentration von Faktor VII erwartet wurde, als bei Faktor V, mußte das zu untersuchende Plasma von vorneherein auf 1/3 mit Veronal-Acetat-Puffer verdünnt werden.

Die so erhaltenen Konzentrationswerte mußten. gemäß der Verdünnung, mit 3 multipliziert werden.

Eigene Ergebnisse:

10.Grav.Mon Partus 3 Tg.p.p. 6 Tg. p.p.

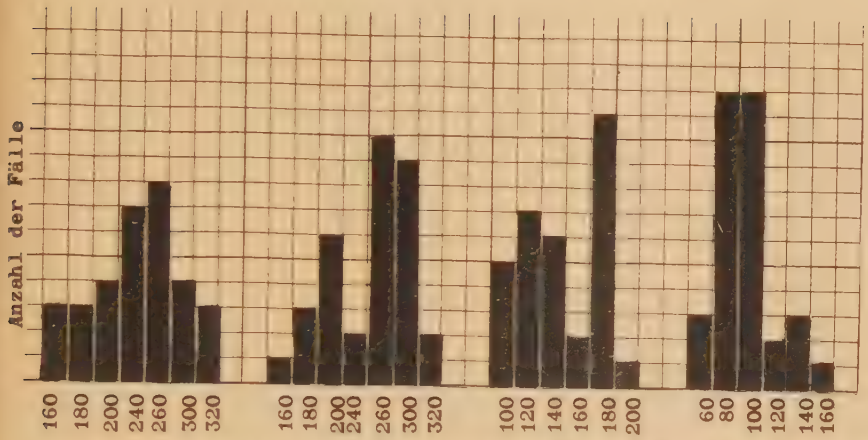
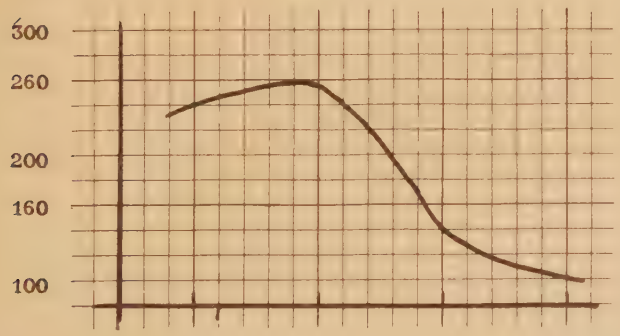


Abb.10 zeigt die Schwankungen des Convertingehaltes in Prozent der Norm.

Sek.



10.Mon. Partus 3Tg.p.p. 6 Tg.p.p.

Abb.11 erläutert die errechneten Mittelwerte von Faktor VII.

Im zehnten Monat ist eine starke Hyperconvertinämie vorhanden. Im Mittel liegen die Werte bei 200 bis 300 %. Unter der Geburt erhöht sich der Faktor VII-Gehalt noch geringradig und sinkt im Wochenbett rasch zur Norm ab, sodaß nach einer Woche physiologische Werte vorliegen.

5. Prothrombin.

Alexander Schmidt (64) stellte als erster im Jahre 1892 die Hypothese auf, daß das Thrombin im Plasma in Form einer inaktiven Vorstufe - dem Prothrombin - enthalten sein müßte, was Bordet und Delange (11) bestätigen konnten.

In der Zeit vor Owren und Koller verstand man unter Hypoprothrombinämie eine hämorrhagische Diathese, bei der eine verlängerte sogen. Prothrombinzeit, bestimmt nach Quick (58) beobachtet wurde. Hypoprothrombinämien, die auf einem wahren Prothrombinmangel beruhen, sind Einzelfälle der Weltliteratur (9), da die Quick'sche Methode vor allem eine Veränderung von Faktor VII u. V anzeigt.

Bei K-Avitaminosen (durch mangelnde Resorption oder fehlende Speicherung verursacht) kann es allerdings zu einem deutlichen Abfall von Prothrombin kommen . Andererseits kann man durch Applikation von Präparaten mit Dicumarolwirkung jeden gewünschten Grad einer Hypothrombinämie erzielen. Sie wirken als Vitamin-k-Antagonisten u. verdrängen das Apoferment-Vitamin K-aus dem Holoferment, das die Synthese von Prothrombin und Faktor VII bewerkstelligt.

Markgraf und Hinrichs (49) finden in der postoperativen Phase eine Hypothrombinämie und zwar den niedrigsten Wert am dritten Tag.

Thordarson (67) stellte in der Schwangerschaft eine Vermehrung des Prothrombins fest und zwar in der Weise, daß vom dritten bis sechsten Monat ein Anstieg erfolgt, während bis zur Geburt ein konstant bleibender Wert gefunden wird. In der postpartalen Periode normalisiert sich dieser Faktor in der dritten Woche.

Schultze und Schwieck (62) bestätigen eine leichte Erhöhung des Prothrombins ab drittem Schwangerschaftsmonat. Dagegen finden Hamedullina (26), Javert (30), Soulier und Koller (34) ein normales Prothrombinniveau Runge (61) gibt in seinen Untersuchungen einen Prothrombinindex an, der an der oberen Grenze der Norm liegt. Grisaev (25) fand im Gegensatz zur normalen Schwangerschaft bei Toxikosen eine Hypothrombinämie.

Durchführung der Prothrombinbestimmung:

Es wurde nach der Zweiphasenmethode nach M a r b e t - W i n t e r s t e i n (46) gearbeitet.

Reagentien:

Veronal-Acetat-Puffer pH 7.2 nach S c h u l t z e,
Phenolpuffer 0,5%
m/10 Na-Citratlösung
Thromboplastinlösung "Roche",
0,3%ige Fibrinogenlösung
Reagens Ro I-8977 in m/40 $CaCl_2$-Lösung:

Es dient als Faktor V und VII - Quelle und enthält als 10%ige Lösung über 1000% Faktor VII und ca. 200% Faktor V. Gewonnen wird es durch Lyophilisieren von aktiviertem fibrinogen- und prothrombinfreiem Rinderplasma.

Bariumsulfatplasma:

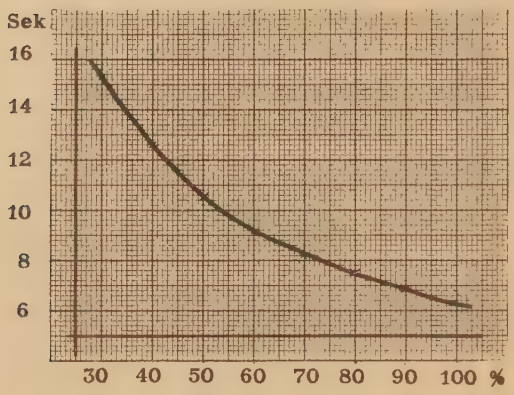
10 ccm Plasma wurde zweimal mit je 0,5g Bariumsulfat verrührt und daraufhin je bei 3000 Touren zentrifugiert.

Aufstellung der Standardkurve (Abb.12):

100% Wert: 0,1 ccm Normal-Citratplasma wurde mit 1,0 ccm Phenolpuffer versetzt. Das Gemisch war in einem auf 37°C erwärmten Thermostaten. Anschließend wurde dieses Gemisch mit 0,1 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm Reagens versetzt und die Inkubationszeit gestoppt. Nach Auftreten des ersten Fibrinfadens kam das Reagensglas in Eis und das gesamte Fibrin wurde am Platindraht herausgerollt. Darauf wurde 0,1 ccm des Inkubationsgemisches zu 0,1 ccm der vorher bereiteten Fibrinogenlösung gegeben und diese Bestimmung jeweils dreimal wiederholt. Der kürzest erhaltene Wert war der gesuchte.

Entsprechend wurden die Verdünnungswerte ermittelt, wobei als Verdünnungsflüssigkeit Bariumsulfat-Plasma verwendet wurde. (M a r b e t 46).

Abb. 12 zeigt die Standardkurve für Prothrombin.
Auf der Abszisse sind die Prozente der Norm, auf der Ordinate die abgelesenen Zeiten eingetragen.



Eigene Ergebnisse:

Auf oben beschriebene Weise wurde das Patientenplasma auf den Prothrombingehalt untersucht. Da auch hier wieder erhöhte Werte erwartet wurden, mußte das Plasma auf die Hälfte verdünnt werden. Verdünnungsflüssigkeit war auch hier wieder der Veronal-Acetat-Puffer. Entsprechend den vorherigen Untersuchungen wurden die erhaltenen Werte mit 2 multipliziert.

Der Zusatz von phenolhaltigem Puffer hemmt die Wirkung des methatrombinbildenden Antithrombins. Die gleiche Hemmung erreicht man durch Verdünnen und Aufbewahren des Reaktionsgemisches in Eiswasser. Außerdem darf bei der Verdünnung des Plasmas, wie es zur Aufstellung der Standardkurve nötig ist, der Antithrombingehalt nicht ausgeschaltet werden, da dadurch auch die Thrombinzeit beeinflußt würde; und letztere wird bei dieser Methode bestimmt. Zur Ermittlung der Standardkurve wurde dementsprechend Bariumsulfat-Plasma verwendet, welches das sofort wirkende Antithrombin enthält.

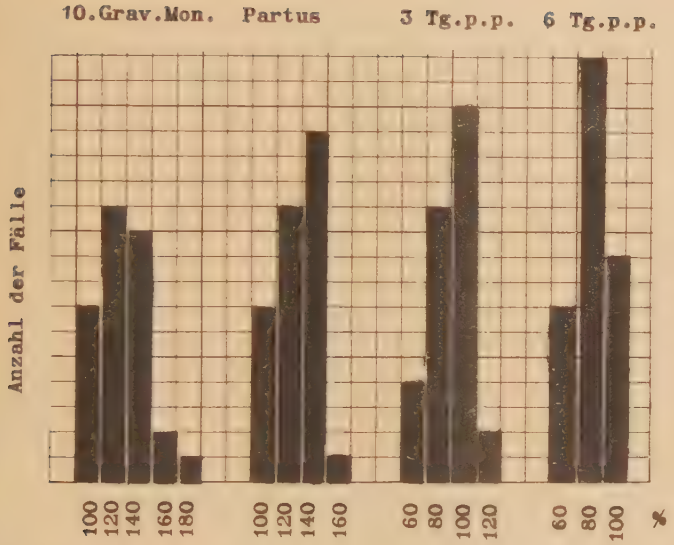
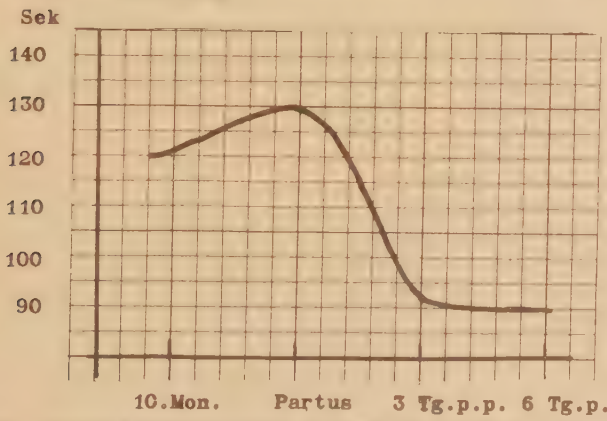


Abb. 13 und 14 zeigen die Prothrombinschwankungen im untersuchten Zeitraum



Die überwiegende Anzahl der Fälle zeigt im zehnten Monat und während der Geburt Werte zwischen 100 und 150 %, sodaß eine Erhöhung des Prothrombingehaltes in der Schwangerschaft und während der Geburt als physiologisch anzusehen ist. Im Wochenbett findet sich schon am dritten Tag eine weitgehende Normalisierung, wobei am 6. Tag die Werte an der unteren Grenze der Norm liegen.

6. F a k t o r VIII. (Antihämophiles Globulin)

Aus Normalplasma trennten als erste im Jahre 1934 G o v a r e t und G r a t i a (24) eine Eiweißfraktion ab, die die Gerinnungsstörung des hämophilen Blutes aufheben konnte.

Das Fehlen der Aktivität des antihämophilen Globulins (AHG) verursacht die als Hämophilie A bezeichnete Gerinnungstörung. Die Wirkungsweise des Faktor VIII stellt man sich heute so vor, daß er gemeinsam mit dem Thrombozytenfaktor 3 und den Faktoren IX und X in Gegenwart von Calcium die aktive Plasmathrombokinase bildet. Die Tatsache, daß das AHG im Serum fehlt und daß die gebildete, aktive Thrombokinase von der Menge des Thrombozytenfaktors 3 und des Faktors VIII abhängt und jeweils von dem Faktor bestimmt wird, der in geringster Menge vorhanden ist, spricht dafür, daß beide Faktoren nach stöchiometrischen Gesetzen bei der Bildung der aktiven Plasmathrombokinase verbraucht werden. Sie verhalten sich demnach nicht zueinander wie Ferment und Substrat (J o h n s o n 77). Die Menge der aktiven Thrombokinase bestimmt weitgehend den Prothrombinverbrauch während des Gerinnungsvorganges.

Da bis jetzt in der Fachliteratur keinerlei Hinweise auf Faktor VIII in Bezug auf die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett vorhanden sind, wurden diese Verhältnisse mit einem modifizierten Thromboplastin-Bildungs-Test nach M a r b e t - W i n t e r s t e i n (48) untersucht:

Reagentien:

Aluminiumhydroxydplasma, in getrockneter Form von Marbet-Winterstein zur Verfügung gestellt.

Serum, ebenfalls von Marbet-Winterstein.

Thrombozytenextrakt "Roche", 90 mg in 12 ccm Wasser gelöst.

Substratplasma, normales, nicht älter als 12 Stunden altes Plasma, das 15 Min. bei 3000 Touren zentrifugiert wurde.

Aufstellung der Standardkurve:

1 Teil Aluminiumhydroxydplasma von Nichtschwangeren wurde mit 19 Teilen Veronal-Acetat-Puffer verdünnt. Diese Lösung galt als 100 %. Zur weiteren Verdünnung diente ebenfalls derselbe Puffer.

0,5 ccm des verdünnten $Al(OH)_3$- Plasmas wurde nacheinander mit 0,5 ccm Normalserum (1 Teil Serum + 4 Teile Veronalpuffer), 0,5 ccm Thrombozytenextrakt und 0,5 m/40 $CaCl_2$- Lösung versetzt. Nach der Zugabe des letzteren wurde gestoppt und das Inkubationsgemisch bei 37°C stehen gelassen.

Nach fünf Minuten wurde 0,1 ccm von dieser Inkubationsmischung mit 0,1 ccm Substratplasma gemischt und endlich 0,1 ccm m/40 $CaCl_2$ zugefügt. Die erhaltene Plasmathromboplastinzeit war die gesuchte. Nach weiteren drei, dann nach jeweils zwei Minuten wurde dieser letzte Vorgang wiederholt, bis sich die Plasmathromboplastingerinnungszeiten nicht mehr verkürzten.
Bei den Verdünnungen wurde ebenso verfahren.

Durch Eintragen der Inkubationszeiten und der dabei jeweils erhaltenen Plasmathromboplastinzeit in ein Koordinatensystem entstanden die einzelnen Standardkurven. Der kürzeste Wert von diesen Kurven wurde in ein neues Koordinatensystem übertragen, in dem als Abszisse die Zeit, als Ordinate die Konzentration galt. Auf diese Weise entstand eine neue Kurve, die für die Bestimmung der AHG-Aktivität nötig war. (Abb.15)

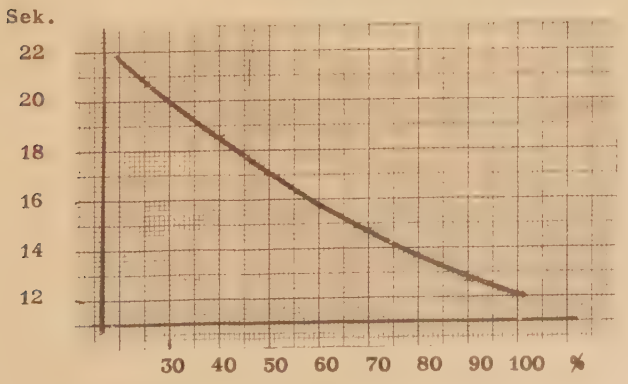


Abb. 15 Normalkurve für AHG.

In derselben Weise, in der die Standardkurve für den 100%-Wert ermittelt wurde, konnte die Aktivität der Patienten-Plasmen ermittelt werden, wobei von Anfang an auf die Hälfte mit Veronal-puffer verdünnt wurde.

Die Herstellungsvorschrift für das Aluminiumhydroxydplasma war folgende:

1 ccm Patientenplasma wurde zweimal mit 0,1 ccm $Al(OH)_3$-Suspension (Vorschrift unten beschrieben) versetzt und dann 15 Minuten bei 3000 Touren zentrifugiert. Das überstehende Plasma war das benötigte. Zur Kontrolle auf das Fehlen von Faktor IX diente folgender Test:

0,1 ccm dieses Plasmas durfte bei Vermischen mit 0,1 ccm Serum und 0,1 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm m/40 $CaCl_2$-Lösung innerhalb von fünf Minuten nicht gerinnen.

Da hier das Patientenplasma von vorneherein auf die Hälfte verdünnt werden mußte, wurden die wirklichen Aktivitätswerte durch Multiplikation mit 2 erhalten.

Vorschrift für die Aluminiumhydroxydsuspension:

10,0 Aluminiumsulfat werden in 100,0 dest. Wasser gelöst. In die kochende Lösung werden 5,0 ccm Liquor Ammon. caust. (25%) gegeben und anschließend heiß zentrifugiert. Der Niederschlag wird zweimal mit je 100,0 ccm Wasser ausgewaschen und schließlich auf 80,0 ccm aufgefüllt.

Die erhaltene Suspension soll nach jeweiligem Gebrauch wieder gut verschlossen bei 4-10°C aufbewahrt werden.

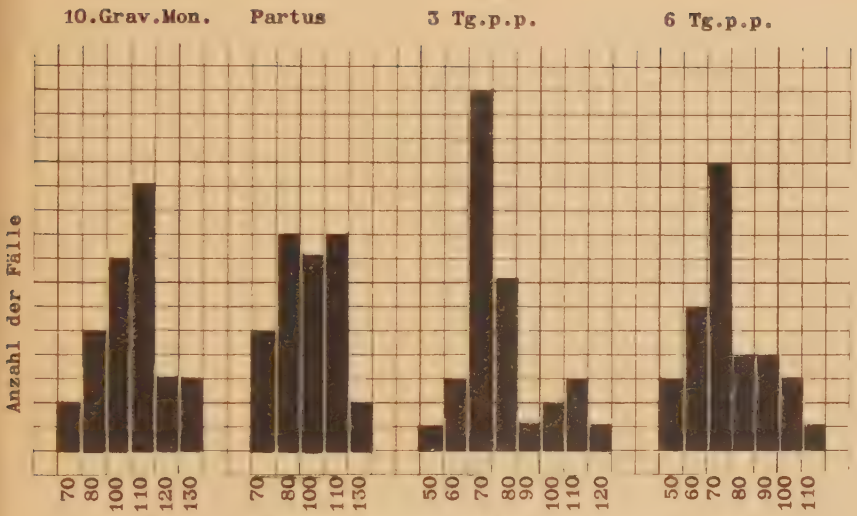
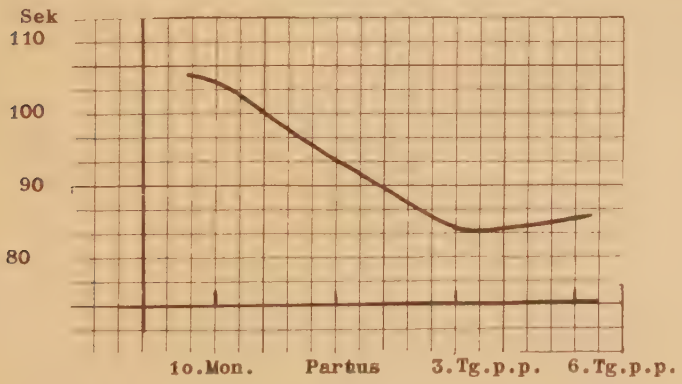


Abb.16 und 17 Faktor VIII-Aktivitäten und Durchschnittswerte.



Es zeigt sich, daß im 10.Monat ein großer Teil der Plasma-Aktivitäten einen leicht erhöhten Spiegel aufweist, während der Geburt bleibt dieses Verhältnis etwa bestehen und im Wochenbett nimmt die Aktivität des AHG schon am dritten Tag ab. Es reguliert sich am 6. Tag langsam ein.

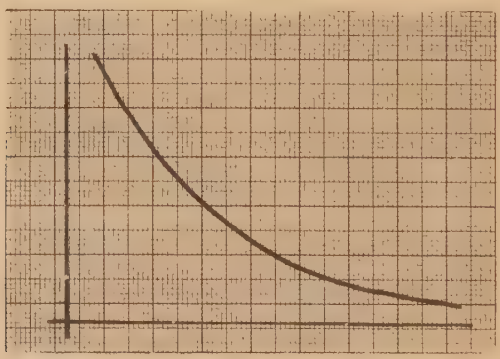
7. F a k t o r IX.

B i g g s und M a c F a r l a n e (10) stellten im Jahre 1952 eine hämorrhagische Diathese fest, die wohl der Hämophilie ähnlich war, bei der aber länger gelagertes Plasma keine Besserung brachte. Nicht das antihämophile Globulin, sondern ein bisher unbekannter Faktor im Serum war vermindert. Die Autoren nannten diese Art von Hämophilie Christmas Disease, den Faktor Christmas Faktor. Koller sprach von Hämophilie B.

Zur Bestimmung des Faktors IX bedient man sich ebenfalls des Thromboplastin-Generationstestes nach B i g g s (10). Auch hier fehlt jegliche einschlägige Literatur in Bezug auf die Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Zur Bestimmung der Aktivität des Faktors IX diente der modifizierte B i g g s -Test.(48)

Das hierfür benötigte Patientenserum wurde folgendermaßen hergestellt: 1,0 ccm Plasma wurde nacheinander mit 0,1 ccm Thromboplastin und 0,9 ccm $CaCl_2$-Lösung versetzt. Das Gemisch blieb für eine Stunde im Thermostaten, wobei des öfteren geschüttelt wurde. Das Fehlen von Faktor VIII wurde durch folgenden Test ermittelt: 0,1 ccm dieses Serums durfte bei Vermischen mit 0,1 ccm $Al(OH)_3$ - Plasma, 0,1 ccm Thromboplastin und 0,1 ccm m/40 $CaCl_2$-Lösung innerhalb 5 Minuten keine Gerinnung bewirken.

Die Aktivität des Christmas-Faktors wurde auf die gleiche Art bestimmt wie die des antihämophilen Globulin (Seite 25). Diesmal diente das 1:19 mit Puffer verdünnte Serum, das vorher schon zur Hälfte verdünnt worden war, während das Normal-$Al(OH)_3$-Plasma 1:4 verdünnt war. (Abb.18 zeigt die Standardkurve). Durch Verdoppelung der erhaltenen Werte ergaben sich die wirklichen Aktivitätswerte.



Eigene Ergebnisse:

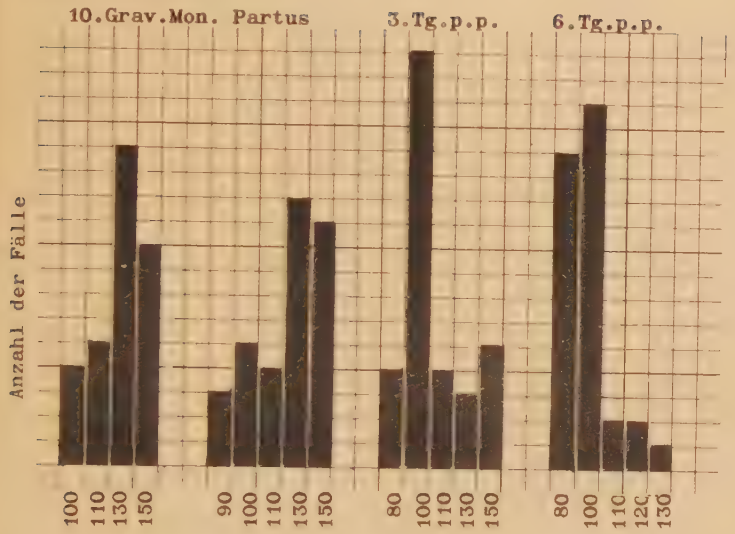
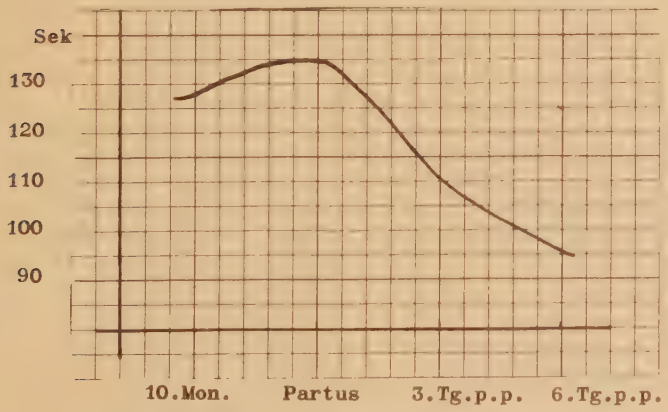


Abb.19 und 20 zeigen die Faktor IX-Aktivität.



Im 10. Monat kann demnach eine Vermehrung des Faktor IX eruiert werden, die während der Geburt anhält. Im Wochenbett zeigt die Aktivität des Christmas-Faktors rasch eine abnehmende Tendenz, sodaß schon am Ende der ersten Woche physiologische Werte vorhanden sind.

8. F i b r i n o g e n.

Der Fibrinogengehalt des Blutes spielt für den Eintritt der Gerinnung eine unbedeutendere Rolle als die anderen Faktoren, was schon Q u i c k (57) in seiner sogenannten Prothrombinbestimmungsmethode bekundet hat, bei der er nur Thrombokinase und Calcium, nicht aber das Fibrinogen im Überschuß zugesetzt hat. Die Untersuchungsergebnisse werden vom Fibrinogengehalt erst dann beeinflußt, wenn dieser unter 20 bis 10 % absinkt. Aus diesem Grunde kann keine der bisher angewendeten Gerinnungsbestimmungen zur Ermittlung des Fibrinogengehaltes verwendet werden. Es wurde deshalb die von S c h u l z (78) angegebene Methode der Hitzedefibrinierung, die an kein größeres Laboratorium gebunden ist, angewendet.

Im Rahmen der Geburtshilfe spielen Afibrinogenämien im Schrifttum der letzten Zeit eine größere Rolle, da von verschiedenen Autoren entsprechende Fälle post partum beschrieben wurden:

1. Vermehrte Thromboplastineinschwemmung nach vorzeitiger Placentalösung und somit intravasale Fibrinausfällung.
2. Vermehrter Fibrinolysingehalt, der auch das im Blut kreisende Fibrinogen abbaut. Dieses Phänomen sieht man vor allem bei Totgeburten, Seifenwasserintoxikationen und sonstigen Aborten.

Während der Gravidität fand R u s h (79) erhöhte Werte. Z i n s e r (80) fand mit der Methode von Howe einen Anstieg, der sich im sechsten Monat und in der Eröffnungsperiode am stärksten zeigt. Nach S c h u l z (81) steigen die Fibrinogenwerte während der Schwangerschaft immer mehr an, bleiben aber in der physiologischen Streuungsbreite. J ü r g e n s (82) stellte am Ende der Schwangerschaft ebenso wie K y l i n und M a r c h e t t i (82) einen deutlich sichtbaren Fibrinogenanstieg fest.
R u n g e 's Fibrinogenuntersuchungen bestätigen die allgemein anerkannte Vermehrung während der Geburt und im Wochenbett (62).

Zur Bestimmung wurde die von S c h u l z (78) vorgeschlagene oben erwähnte Hitzefibrinausfällung verwendet, da nach seinen Angaben die auf diese Art gewonnenen Werte mit den kjeldahlometrisch aus Oxalat-Plasma gefundenen Werten den gleichen Stickstoffgehalt aufweisen.

Durchführung der Bestimmung:

Jeweils 1 ccm Citratplasma aus Patientenblut wurde in ein graduiertes Nisselröhrchen gefüllt und für fünf Minuten in einem auf 56°C eingestellten Thermostaten getaucht. Dabei trat eine gallertige Ausfällung ein. Anschließend wurde bei 2000 Touren genau 10 Minuten zentrifugiert und dann die Höhe des weißen Niederschlages abgelesen.

Das von S c h u l z (78) angegebene Verhältnis diente als Normogramm (Abb.21):

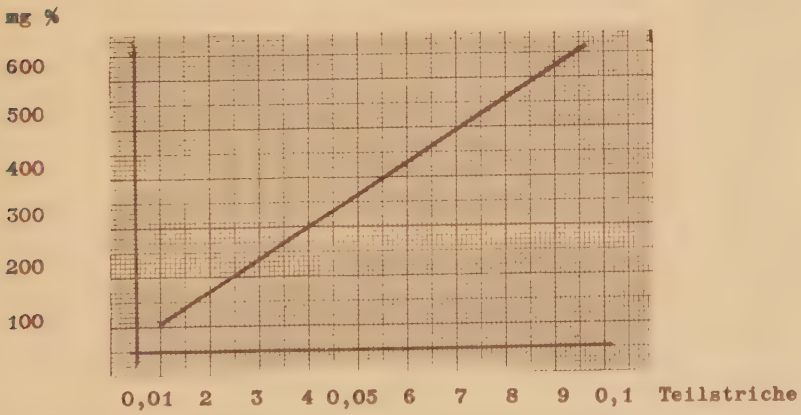


Abb.21 Normogramm von S c h u l z.

Auf der Abszisse sind die Fibrinogenwerte in mg % angegeben, die Ordinate zeigt die jeweils gefundenen Hitzefibrinwerte in Teilstrichen notiert.

Eigene Ergebnisse:

10.Grav.Mon. Partus 3.Tg.p.p. 6.Tg.p.p.

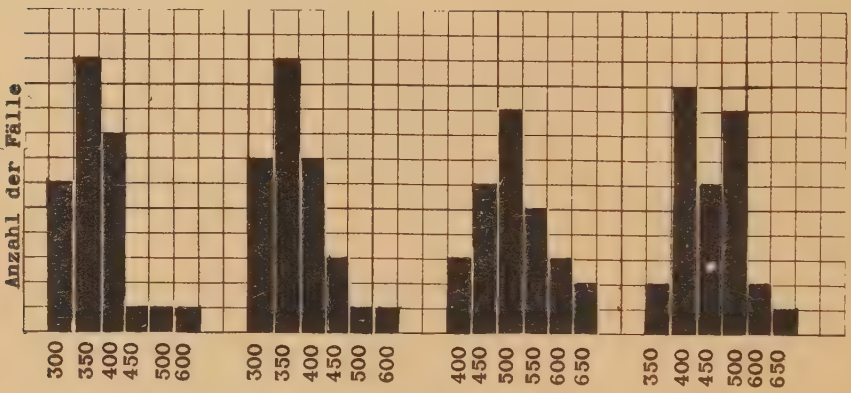
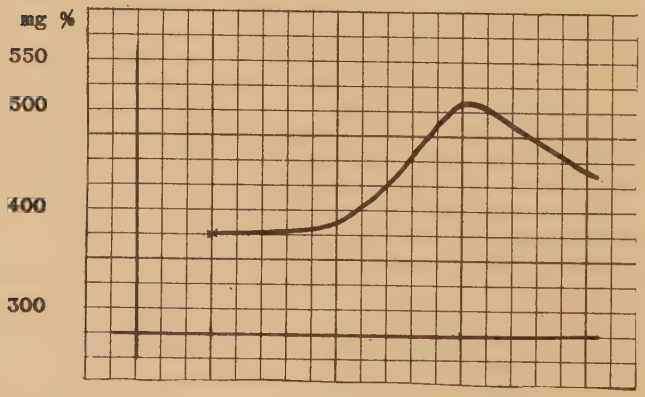


Abb.22 und 23 enthalten die Fibrinogenwerte.



10.Mon. Partus 3.Tg.p.p. 6.Tg.p.p.

Der Fibrinogengehalt ist am Ende der Schwangerschaft an der oberen Grenze der Norm, während der Geburt verändert er sich nicht, wohl aber im Wochenbett. Am 3. Tag p.p. bestehen die höchsten Werte, die sich bereits am 6. Tag, wenn auch leicht, wieder zu normalisieren beginnen.

9. A n t i t h r o m b i n.

Ein solcher lebenswichtiger und fein abgestimmter Vorgang, wie ihn die Blutgerinnung darstellt, kann man sich ohne die Existenz einer Gegenregulation kaum vorstellen. Tatsächlich fand man neben gerinnungsfördernden schon bald auch gerinnungshemmende Substanzen. Allerdings ist das Studium letzterer noch nicht abgeschlossen. Man teilt die Gegenregulatoren nach ihren Angriffspunkten in den einzelnen Phasen ein. Als wesentliche Antagonisten der zweiten Phase sieht man nach dem heutigen Wissensstand das Progressiv-Anti-Thrombin und das Heparin-Anti-Thrombin (HAT), zwei Faktoren, die in völlig verschiedener Weise Thrombin inaktivieren können.

Am Anfang der Gerinnung tritt vor allem das Heparin-Antithrombin in Tätigkeit. Es bildet sich aus Heparin und einem Eiweißkörper und wird klinisch als schnell wirkendes Antikoagulans verwendet Es kann seinerseits durch Protamin rasch neutralisiert werden.

Bisher fand man Erhöhung des HAT bei Leberparenchymschäden (67) im anaphylaktischen Schock (87) und nach Lungenembolie (88). In der Geburtshilfe liegen über den Antithrombinspiegel kaum Untersuchungen vor; S c h u l t z e und S c h w i e c k geben an, daß das Antithrombin während der Geburt vermehrt sei. Auch G a e t h g e n s (22) hielt an dieser Meinung fest. Dagegen lagen die Werte, die M a c F a r l a n e und N o r m a n angaben, unter der Norm und normalisierten sich im Wochenbett vom zehnten bis zwölften Tag. S o u l i e r findet ein HAT, das in großen Grenzen schwankt.

Durchführung der Untersuchungen:

Die Bestimmung der Heparin-Anti-Thrombin-Aktivität wurde durch Zusatz von 0,2 ccm Thrombinlösung mit 0,4 NIH-Einheiten zu 0,2 Citratplasma ermittelt. Zur besseren Kontrolle wurden mehrere Bestimmungen ausgeführt.

Der Antithrombin-Normalwert bei Nichtschwangeren betrug 12 Sekunden.

Eigene Ergebnisse:

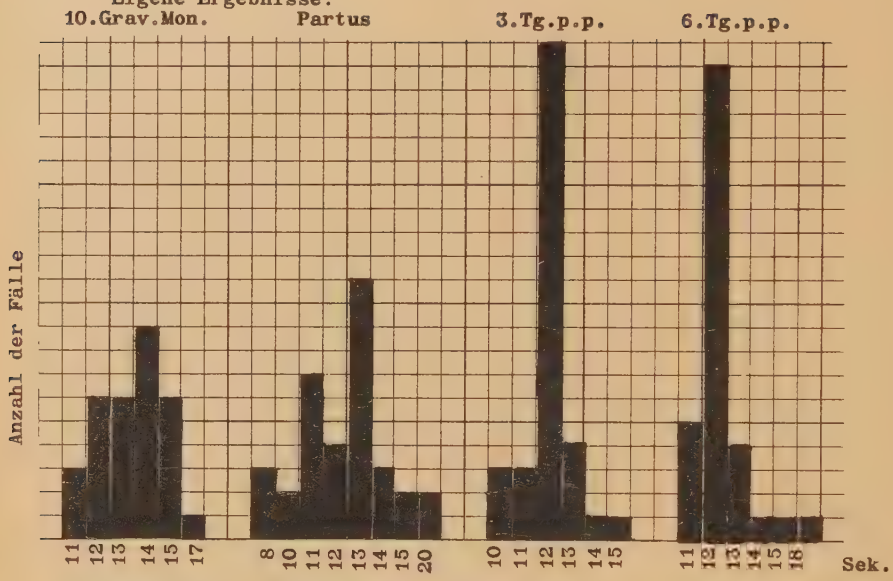
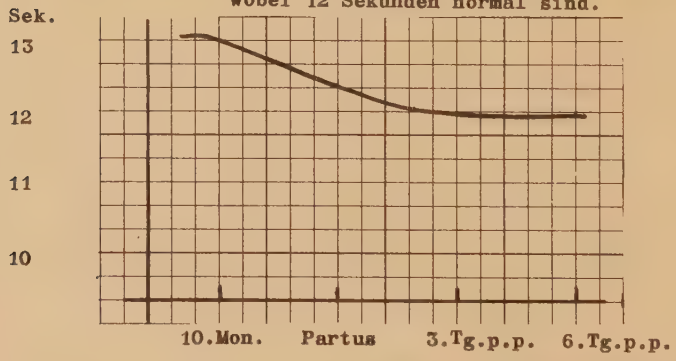


Abb.24 und 25 Heparin-Antithrombingehalt ausgedrückt in Sekunden, wobei 12 Sekunden normal sind.



Es ist ersichtlich, daß am Ende der Schwangerschaft der HAT-Gehalt leicht erhöht ist; unter der Geburt ändert er sich nicht wesentlich und im Wochenbett nimmt er schnell wieder physiologische Werte an.

V. DISKUSSION.

Durch die vorliegende Arbeit soll ein Überblick über die Gerinnungsverhältnisse im 10. Schwangerschaftsmonat, unter der Geburt und im Früh-Wochenbett gegeben werden.

Die bereits vorliegenden Arbeiten zu diesem Thema behandeln jeweils nur Teilfunktionen der Gerinnung, da nie alle Faktoren der Blutgerinnung gleichzeitig bestimmt wurden. Über die Gerinnungsfaktoren der 1. Phase, Faktor VIII und Faktor IX liegen in der Literatur bisher noch keine Angaben vor. Die Untersuchungen der übrigen Faktoren ergaben bis jetzt zum Teil widersprechende Ergebnisse.

An Hand einer Tabelle sollen nochmals die Durchschnittswerte aller ausgeführten Bestimmungen veranschaulicht werden. Die einzelnen Faktoren und Gerinnungszeiten sind entsprechend der jeweiligen Gerinnungsphase zusammengestellt. In der letzten Spalte finden sich die Normalwerte.

	10.Grav.Mon.	Partus	3.Tg.	6.Tg.p.p.	Normalwert
Faktor VIII	106	93	83	85	100 %
Faktor IX	128	137	109	96	100 %
T.Z.	95	110	100	96	100 %
Prothrombin	122	134	90	86	100 %
Faktor V	162	166	113	106	100 %
Faktor VII	244	250	140	95	100 %
Fibrinogen	360	360	510	440	300-400 mg %
Antithrombin	13,4	12,3	12	12	12 Sek.
R.Z.	84	74	83	96	80 -100 Sek.

Tab.1 zeigt die Durchschnittswerte der ausgeführten Bestimmungen.

Wie die Tabelle 1 zeigt, werden die Faktoren der 1. Gerinnungsphase im 10. Grav. Monat leicht vermehrt gefunden. Unter der Geburt tritt kaum eine Änderung ein; bis zum 6. Wochenbettstag sind meist die außerhalb der Gestation gefundenen Normalwerte wieder erreicht. Diese Tatsache, daß Faktor VIII und IX vermehrt gefunden wurden, könnte mit der von verschiedenen Autoren (38,7,23,59) berichteten

Thrombozytenvermehrung während der Schwangerschaft in Einklang gebracht werden, da ja zur Thromboplastinbildung außer den oben genannten Faktoren noch der Plättchenfaktor 3 erforderlich ist.

Die Faktoren der 2. Phase sind durchwegs kurz vor, und noch stärker unter der Geburt vermehrt. Der Faktor VII zeigt die höchsten Werte bis 300 %, Faktor V liegt in den meisten Fällen bei 100-200 %, Prothrombin ist am wenigsten vermehrt, die Konzentrationen liegen zwischen 100 und 150 %.

Diese Ergebnisse decken sich mit den neueren Untersuchungen von K o l l e r (36), S c h w i e c k und S c h u l t z e (62) und D e N i c o l a (15). Sie stehen im Gegensatz zu den älteren Arbeiten.

Die Thromboplastinzeit ist kurz vor und während der Geburt wohl verkürzt, jedoch nicht in dem Maße, wie man infolge der doch beträchtlichen Vermehrung von Faktor V und VII annehmen sollte. Eine Erklärung hierfür dürfte der Anstieg der Antithrombine sein, die kurz vor und während der Geburt leicht erhöht gefunden wurden.

Bei Fibrinogen konnten die Untersuchungsergebnisse von R u n g e (61), S c h u l z (81), R u s h (79) und Z i n s e r (80) im wesentlichen bestätigt werden. Fibrinogen war vor und unter der Geburt an der oberen Grenze der Norm. Post partum zeigte sich in vielen Fällen ein Anstieg der Werte, die sich am 6.Tag wieder zu normalisieren begannen.

Die Rekalzifizierungszeit wurde vor der Geburt leicht erniedrigt gefunden; während der Geburt fielen die Werte meistens noch weiter ab, um im Wochenbett rasch zur Norm anzusteigen.

Die Erniedrigung der Rekalzifizierungszeit während der Geburt könnte mit dem Schmerzreiz der Wehen in Verbindung gebracht werden. C a n n o n und M e n d e l h a l l (83) hatten bereits 1914 eine Verkürzung der Blutgerinnung infolge starker Schmerzreize im Tierversuch festgestellt. Bei jedem Schmerzreiz wird Adrenalin frei gesetzt. Durch Injektionen von Adrenalin konnten C a n n o n (83) und R i c h a r d s o n (84) eine Verkürzung der Gerinnungszeit bewirken. Nach N e u m a y r und S c h m i d (85) steigt nach

Injektion von Adrenalin das Prothrombinniveau. S z i r m a i (86) fand bei Entbindungen, die schnell und ohne starke Schmerzen verliefen, keine Änderung der Blutgerinnungszeit, während bei Gebärenden, die starke Schmerzen hatten, die Gerinnungszeit deutlich verkürzt war.

Nach A l b e r s (86) besteht während der Schwangerschaft eine Hydroplasmie und eine gesteigerte Kapillarwanddurchlässigkeit. Mit Einsetzen der Wehen wird die während der Gravidität in der Gefäßbahn vermehrte Flüssigkeit in das Gewebe abfiltriert, - es kommt zum Geburtsödem -, da der intrakapilläre Druck auf entsprechend hohe Werte ansteigt. Infolgedessen wird die Hydroplasmie frühzeitig ausgeglichen.

N e u h a u s (85) fand bei 26 000 Fällen während der Gravidität nur 25 klinisch feststellbare Thrombosen (1 promille).- Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sind alle Gerinnungsfaktoren vor und während der Geburt stark erhöht. Diese Befunde bestätigen die klinische Feststellung (N e u h a u s (85)), daß thrombotische Veränderungen insbesondere während der letzten Schwangerschaftswochen auftreten. In den ersten 6 Wochenbettstagen normalisieren sich die Gerinnungsfaktoren dann weitgehend. Dementsprechend wäre gerade in dieser Zeit die Gravide, bezw. Wöchnerin, für Thrombosen besonders anfällig.

Den Angaben von M a r k g r a f (49) zufolge treten Thrombosen und Embolien gehäuft am dritten, sechsten und neunten Tag p.p. auf.

Eine Erklärung für diese letztgenannten Befunde dürfte darin liegen, daß während der Schwangerschaft durch die von A l b e r s (86) angeführte Hydroplasmie eine Blutverdünnung und damit eine verringerte Viscosität des Blutes eintritt, was eventuell die Wirkung der vermehrten Gerinnungsfaktoren einschränkt. Mit der Wehentätigkeit setzt eine gewisse Polyglobuli ein, die für Thrombosen disponiert. Dazu kommen die noch erhöhten Werte der Gerinnungsfaktoren, wodurch die von M a r k g r a f (49) vermehrte Thrombosebereitschaft erklärt sein könnte.

Bei kritischer Betrachtung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse muß man trotz der relativ kleinen Versuchsreihe doch fest-

stellen, daß der untersuchte Zeitabschnitt auf den Gerinnungsmechanismus einen deutlichen Einfluß im Sinne einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft ausübt. Im Wochenbett normalisiert sich die Blutgerinnung rasch, die Normalwerte sind meistens am sechsten Tag erreicht.

VI. ZUSAMMENFASSUNG.

Es wurden an 33 Schwangeren im 10. Schwangerschaftsmonat, unter der Geburt und im Wochenbett Untersuchungen über die Blutgerinnung durchgeführt.

Die Blutgerinnungsfaktoren V, VII, VIII und IX zeigten zum Teil eine beträchtliche Vermehrung am Ende der Schwangerschaft und unter der Geburt. Im Wochenbett waren die Werte meist bis zum 6. Tag zur Norm zurückgekehrt.

Fibrinogen war vor allem in den ersten Wochenbettstagen erhöht. Der Heparin-Antithrombingehalt war im zehnten Monat und unter der Geburt ebenfalls erhöht.

Die Rekalzifizierungszeit war kurz vor und unter der Geburt nur gering verkürzt, im Wochenbett normal.

Ein tatsächlicher Einfluß der Gravidität auf den Blutgerinnungs mechanismus muß angenommen werden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. K. B u r g e r für die Überlassung des Themas zu danken.

L I T E R A T U R.

1 Alexander,Kries,Goldstern,Landweli:Science 109,545 (1949)
2 Astrup: Acta Pharm. 3 , 179 (1947)
3 Astrup: Darling : Acta Physiol.Scand. 2 , 22 (1941)
4 Acta Physiol.Scand. 3 ,179 (1947)
5 Acta Physiol.Scand. 5 , 1 (1943)
6 Bellwinkel : Ztschr. f.Geburtsh.u.Gyn.155,80 (1951)
7 Benhamou : nach Szirmai Nr. 86
8 Bienenfeld : Nach Bellwinkel Nr.6
9 Biggs and Macfarlane : Human Blood Coagulation, Blackwell, Scientific Publications Oxford 1950
10 Biggs,Macfarlane and Douglas : Brit.med.J.4799,1378 (1952)
11 Bordet et Delange : Ann.et bull.Soc.Roy de Sc.med.et path. Bruc.72,87 (1944)
12 Ann.Inst.Pasteur 26,655 (1912)
13 Collingwood and McMahon: J.of Physiol.45,119 (1912)
13 Damblée : Arch.Gyn.140,313 (1939)
14 Denecke : nach Bellwinkel Nr.6
15 De Nicola : Blood 8 , 947 (1953)
16 Deutsch,Ware und Seegers : aus Deutsch, Blutgerinnungsfaktoren. Wien, 1955,S.146.
17 Eufinger : Arch. Gyn.199,391 (1932)
18 Eufinger : und Knoböoch : Arch.Gyn.199, 391 (1932)
19 McFarlane and Norman : Brit.med.1954, 573
20 Franke und Horwitz : Ztschr. f.Geburth.103,318 (1932)
21 Franz : Diss.Berlin 1932
22 Gaèthgens : Wien.Med.Wschr.7, 122 (1951)
23 Garossi : nach Bellwinkel Nr.6
24 Govaret und Gratia : aus Deutsch,Blutgerinnungsfaktoren, Wien,1955,S.23
25 Grisaev : zit.in Berichte f.Geburtsh. u.Gyn.Bd.52,103
26 Hamudullina : nach Szirmai Nr. 86
27 Hartmann : nach Bellwinkel Nr.6
28 Howell : Arch.int.Med.13, 76 (1914)
29 Howard and Falls : nach Bellwinkel Nr.6
30 Javert : nach Szirmai Nr.86

31 Jürgens : Ztschr.inn.Med.8, 918 (1953)
32 Jürgens : Laborblätter Behringwerke 1953, S.3
33 Kaboth : nach Bellwinkel Nr.6
34 Koller : Arch.exper.Path.u.Pharm. 223, 89 (1934)
35 Koller : 4.Kongr.d.Europ.Hämat.Ges.Amsterdam,1953,8.- 12.Sept.
36 Koller : Loeliger und Duckert : Acta hämatol.6,1 (1951)
37 Koller : nach Szirmai Nr.86
38 Kopaleischwill : Ber.üb.d.ges.Gyn.u.Geburtsh.29,80 (1935)
39 Kreiss : nach Bellwinkel Nr.6
40 Kruckenberg : Bellwinkel Nr.6
41 Lyons : Austral.J.exp.Biol.a Med.Sci.23,131 (1945)
42 Lorand : Nach Marbet-Winterstein Nr.43
43 Marbet und Winterstein : Experentia 10,273 (1954)
44 Marbet und Winterstein : Broschüre 21,IV,54
45 Marbet und Winterstein : Broschüre 2.IX.54
46 Marbet und Winterstein : Broschüre Dezember 1954
47 Marbet und Winterstein : Medizin.125,877, (1954)
48 Marbet,Strässle und Winterstein : Wiss.Ausst.5.Europ.Häm.Kongr. Freiburg 20.-24.9.55
49 Markgraf und Hinrichs : Bruns Beitr.184, 428 (1952)
50 Marx : I.Int.Congr.:Thrombose und Embolie, Basel 1954
51 Matthes : Medizin 125,877 (1954)
52 Morrison and Scudden : Am.J.Physiol.170,147 (1952)
53 Morawitz : Ergebn.Physiol.4,307 (1905)
54 Wolf : Arch.Int.Physiol.6,1, (1908)
55 Owren : Arch.Med.Scand.194,1 (1947)
56 Prevorski : nach Bellwinkel Nr.6
57 Quick : Am.J.Physiol.140,212 (1943)
58 Quick,Stanley,Brown and Bancroft : Am.J.Med.Sci.190,501 (1935)
59 Rivasi : nach Bellwinkel Nr. 6
60 Rebaudi : nach Bellwinkel Nr.6
61 Runge,Hartert und Eicher : Gyn.138,337 (1954)
62 Schultze und Schwieck : Medizin.1
63 Schultze und Schwieck : Laborblätter Behringwerke 1953,2,59
64 Schmidt : Leipzig 1892.Zur Blutlehre
65 Stefanini und Owren : Acta med.Scand.Suppl.194,1-327 (1947)
66 Stewart and Percival : Biochem.J.22,559 (1928)
67 Thordarson : Klin.Wschr.572 (1941)

68 Vierring : Aerztl.Wschr.6,793 (1950)
69 Witte / Klin.Wo.32,1078 (1954)
70 Schellenberg : Praxis (Bern) 1953) 599
71 Blondet : Quad.clin.obstetr.7,671 (1952)
72 Seegers : Loomis and Vandenbelt: Arch.Biochem.6,85 (1945)
73 Marbet,Winterstein : Hev.Physiol.Act.11,81 (1953)
74 Schultze und Schwieck : Laborblätter Behringwerke 3
75 Stefanini : Am.J.Med.14,64 (1953)
76 Marbet,Strässle und Winterstein : Hev.Physiol.Act.11,C 65 (1953)
77 Johnson :aus Deutsch Blutgerinnungsfaktoren, Wien 1955
78 Schulz : Acta Hepatol. 3 , 306 (1955)
79 Rush : Surg.gyn.et obstetr.70,922 (1944)
80 Zinser : Zbl.gyn.272,1929 (1950)
81 Schulz : Thiemeverl.1954 Fibrinogen.
82 Jürgens : nach Schulz Nr.81
83 Cannon,Mendelhall : Am.J.Physiol.34,251 (1914)
84 Richardson, Hays and Walton : J.Pharmakol.73,146 (1941)
85 Neuhaus : Zschr.f.Geb.u.Gyn.140, 46 (1954)
86 Albers : Hippokrates 22,142 (1951)
87 Neumayr und Schmidt : Wie.Z.inn.Med.28,93 (1947)
88 Szirmai : Zachr.ärztl.Fortbildg.49,117 (1955
89 Volkert und Piper : Acta Chirurg.Scand.89, 417 (1944
90 Warner,Brinkhous and Smith : Am.J.Physiol.114,667 (1936)

L E B E N S L A U F .

Am 21. Mai 1927 wurde ich, Ruppert Struller, als viertes Kind des Herrn Theodor Struller und seiner Ehefrau Kunigunde Struller in Weissenburg i.B. geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und war anschließend Schüler der Oberschule für Jungen in Weissenburg. Mit 16 Jahren kam ich für 1 1/2 Jahre zur Luftwaffe, anschließend 3 Monate zum RAD., schließlich mußte ich bis Kriegsende in der Wehrmacht dienen. Im Anschluß an das Kriegsende war ich bis Schulbeginn erst in der Landwirtschaft, dann in einem chemischen Labor tätig. Nach nochmaligem Besuch der Oberrealschule in Weissenburg - der vorläufige Reifevermerk war nicht anerkannt worden - legte ich 1947 die Reifeprüfung ab.

Im Herbst 1947 begann ich das medizinische Studium, nachdem ich vorher ein halbes Jahr als Laborant in einer Apotheke tätig gewesen war. Von 1948 bis 1950 leistete ich die vorgeschriebene pharmazeutische Praktikantenzeit ab und beendete diese mit dem pharm. Vorexamen. 1951 legte ich das Physikum ab. 1953 beschloß ich, das inzwischen begonnene pharmazeutische Studium mit dem pharm.Staatsexamen und erhielt ein Jahr darauf die Vollapprobation. 1955 beendete ich das medizinische Studium mit dem Staatsexamen.

Die anschließende Pflichtassistentenzeit begann ich im Pharmakologischen Institut, an dem ich 3 Monate tätig war. Daran schlossen sich 4 Wochen Ärztevertretung, schließlich 4 Monate Tätigkeit in der Universitätsfrauenklinik Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Ruppert Struller.

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 5